

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Farydak 10 mg tvrdé tobolky
Farydak 15 mg tvrdé tobolky
Farydak 20 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Farydak 10 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje panobinostati lactas odpovídající panobinostatium 10 mg.

Farydak 15 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje panobinostati lactas odpovídající panobinostatium 15 mg.

Farydak 20 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje panobinostati lactas odpovídající panobinostatium 20 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Farydak 10 mg tvrdé tobolky

Světle zelená neprůhledná tvrdá želatinová tobolka (15,6–16,2 mm) obsahující bílý až téměř bílý prášek, s příčným označením “LBH 10 mg” černým inkoustem na víčku a dvěma příčnými pruhy černým inkoustem na těle tobolky.

Farydak 15 mg tvrdé tobolky

Oranžová neprůhledná tvrdá želatinová tobolka (19,1–19,7 mm) obsahující bílý až téměř bílý prášek, s příčným označením “LBH 15 mg” černým inkoustem na víčku a dvěma příčnými pruhy černým inkoustem na těle tobolky.

Farydak 20 mg tvrdé tobolky

Červená neprůhledná tvrdá želatinová tobolka (19,1–19,7 mm) obsahující bílý až téměř bílý prášek, s příčným označením “LBH 20 mg” černým inkoustem na víčku a dvěma příčnými pruhy černým inkoustem na těle tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Farydak, je v kombinaci s bortezomibem a dexamethazonem určen k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a/nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostávali nejméně dva předchozí režimy včetně bortezomibu a imunomodulačního léku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Farydak má být zahájena lékařem se zkušeností s použitím protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

Doporučená zahajovací dávka panobinostatu je 20 mg, podávaná perorálně jednou denně ve dnech 1, 3, 5, 8, 10 a 12 během 21denního cyklu. Pacienti by měli být nejdříve léčeni osmi cykly. Doporučuje se, aby pacienti profitující z léčby pokračovali v léčbě dalšími osmi cykly. Celkové trvání léčby je až 16 cyklů (48 týdnů).

Panobinostat se podává v kombinaci s bortezomibem a dexamethazonem podle popisu v tabulce 1 a 2. Příbalové informace bortezomibu a dexamethazonu mají být konzultovány před zahájením kombinační léčby za účelem posouzení možnosti snížení dávky.

Doporučená dávka bortezomibu je 1,3 mg/m² podávaných injekcí. Doporučená dávka dexamethazonu je 20 mg užívaných perorálně na plný žaludek.

Tabulka 1 Doporučený rozvrh dávkování panobinostatu v kombinaci s bortezomibem a dexamethazonem (cykly 1-8)

Cykly 1-8 (3týdenní cykly)	Týden 1 Dny						Týden 2 Dny						Týden 3
	1	2	3	4	5	6	8	9	10	11	12		
Farydak	1		3		5		8		10		12		Přestávka
Bortezomib	1			4			8			11			Přestávka
Dexamethazon	1	2		4	5		8	9		11	12		Přestávka

Tabulka 2 Doporučený rozvrh dávkování panobinostatu v kombinaci s bortezomibem a dexamethazonem (cykly 9-16)

Cykly 9-16 (3týdenní cykly)	Týden 1 Dny						Týden 2 Dny						Týden 3
	1	2	3	4	5	6	8	9	10	11	12		
Farydak	1		3		5		8		10		12		Přestávka
Bortezomib	1						8						Přestávka
Dexamethazon	1	2					8	9					Přestávka

Doporučení pro sledování

Krevní obraz

Před zahájením léčby panobinostatem musí být vyhodnocen krevní obraz. Počet trombocytů ve výchozím stavu má být $\geq 100 \times 10^9/l$ a celkový počet neutrofilů ve výchozím stavu (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Během léčby má být pravidelně sledován krevní obraz (zejména před každou injekcí bortezomibu, tj. ve dnech 1, 4, 8 a 11 v cyklech 1 až 8 a ve dnech 1 a 8 v cyklech 9 až 16), zejména pro trombocytopenii (viz bod 4.4). Před zahájením jakéhokoli cyklu léčby panobinostatem v kombinaci s bortezomibem a dexamethazonem by měl být počet trombocytů nejméně $\geq 100 \times 10^9/l$ (viz bod 4.4). Další stanovení počtu trombocytů by mělo být zvažováno během "přestávky" – tj. ve dnech 15 a/nebo 18, zejména u pacientů ≥ 65 let a pacientů s nižším počtem trombocytů než $150 \times 10^9/l$ ve výchozím stavu.

EKG

Panobinostat může prodloužit QTc interval (viz bod 4.4). Proto by mělo být před zahájením léčby opakovaně periodicky před každým cyklem léčby vyhodnoceno EKG. QTcF má být < 480 ms před zahájením léčby panobinostatem (viz bod 4.4 o úpravě dávky níže).

Krevní elektrolyty

Krevní elektrolyty, zejména draslík, hořčík a fosfor, by měly být vyhodnoceny ve výchozím stavu a

sledovány periodicky dle klinické potřeby, zejména u pacientů s průjmem. Neobvyklé hodnoty by měly být upraveny dle klinické potřeby (viz bod 4.4).

Testy jaterních funkcí

Před léčbou a pravidelně během léčby mají být sledovány jaterní funkce, jak je klinicky indikováno, především u pacientů s poruchou jaterních funkcí (viz bod 4.4).

Testy funkce štítné žlázy

Mírný hypotyreoidismus byl hlášen u pacientů léčených panobinostatem + bortezomibem + dexamethazonem ve studii D2308, z nichž někteří vyžadovali léčbu (viz bod 4.4). Funkce štítné žlázy a hypofýzy by měly být sledovány pomocí hodnocení hodnot hormonů (tj. volný T4 a TSH) dle klinické potřeby.

Úprava dávky

Na základě individuální tolerability může být vyžadována úprava dávky a/nebo rozvrhu léčby. Pokud u pacienta dojde ke vzniku nežádoucích účinků, je nutné klinické rozhodnutí, jak pokračovat v léčbě

Pokud je vyžadováno snížení dávky, má být dávka panobinostatu snížena o 5 mg (tj. z 20 mg na 15 mg nebo z 15 mg na 10 mg). Dávka nemá být snížena pod 10 mg a má být udržován stejný léčebný rozvrh (3týdenní léčebný cyklus).

Trombocytopenie

Před podáním každé dávky bortezomibu má být sledován počet trombocytů (tj. ve dnech 1, 4, 8 a 11 cyklů 1 - 8, viz tabulka 1, a ve dnech 1 a 8 cyklů 9-16, viz tabulka 2). Pokud se u pacientů projeví trombocytopenie, může být panobinostat dočasně vysazen a následná dávka může být snížena (viz tabulka 3). U pacientů s počtem trombocytů $<50 \times 10^9/l$ (komplikovaným krvácením) nebo $<25 \times 10^9/l$, by měla být léčba přípravkem Farydak vysazena a měla by pokračovat sníženou dávkou po návratu počtu trombocytů na $\geq 50 \times 10^9/l$. Počty trombocytů by měly být sledovány nejméně dvakrát týdně až do stavu $\geq 50 \times 10^9/l$. Podle klinické potřeby může být vyžadovaná transfuze trombocytů (viz bod 4.4). Má být zvažováno ukončení léčby, pokud se trombocytopenie navzdory úpravám dávky popsaným níže nezlepší a/nebo stav pacienta vyžaduje opakované transfuze trombocytů. Dále má být zvažována úprava dávky bortezomibu (viz SmPC bortezomibu a tabulka 3).

Tabulka 3 Doporučené úpravy dávky pro trombocytopenii

Stupeň trombocytopenie v den léčby	Úprava zahajovací dávky panobinostatu	Dávka panobinostatu při zotavení na stupně 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	Úprava zahajovací dávky bortezomibu	Dávka bortezomibu při zotavení na trombocytopenii stupně 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	
				1 vynechaná dávka	Více než 1 vynechaná dávka
Stupeň 3 Počet trombocytů $<50 \times 10^9/l$ s krvácením	Vynechat dávku	Pokračovat sníženou dávkou	Vynechat dávku	Pokračovat stejnou dávkou	Pokračovat sníženou dávkou
Stupeň 4 Počet trombocytů $<25 \times 10^9/l$	Vynechat dávku	Pokračovat sníženou dávkou	Vynechat dávku	Pokračovat stejnou dávkou	Pokračovat sníženou dávkou

Gastrointestinální toxicita

Gastrointestinální toxicita je velmi častá u pacientů léčených panobinostatem. Pacienti s průjmem a nauzeou nebo zvracením mohou vyžadovat dočasné přerušování léčby nebo snížení dávek, jak je

uvedeno v tabulce 4.

Tabulka 4 Doporučené úpravy dávky pro gastrointestinální toxicitu

Nežádoucí účinek	Stupeň v den léčby	Úprava zahajovací dávky panobinostatu	Dávka panobinostatu při zotavení na stupeň ≤ 1	Úprava zahajovací dávky bortezomibu	Dávka bortezomibu při zotavení na stupeň ≤ 1
Průjem	Stupeň 2 navzdory protiprůjmovému léčivému přípravku	Vynechat dávku	Pokračovat stejnou dávkou	Vynechat dávku	Pokračovat sníženou dávkou nebo změna na podání jednou týdně
	Stupeň 3 navzdory protiprůjmovému léčivému přípravku	Vynechat dávku	Pokračovat sníženou dávkou	Vynechat dávku	Pokračovat sníženou dávkou nebo stejnou dávkou ale podávanou podle jednotýdenního rozpisu
	Stupeň 4 navzdory protiprůjmovému léčivému přípravku	Trvale ukončit		Trvale ukončit	

Při prvních známkách křečí břicha, řídké stolice nebo nového vzniku průjmu je doporučeno, aby byli pacienti léčeni protiprůjmovým léčivým přípravkem (např. loperamid).

Pokud se navzdory podání antiemetik objeví případy nauzey stupně 3 nebo zvracení stupně 3 nebo 4, má být panobinostat dočasně vysazen a při zotavení na stupeň 1 podávána snížená dávka.

Profylaktická antiemetika má lékař podávat dle svého uvážení v souladu s lokální lékařskou praxí (viz bod 4.4).

Neutropenie

Neutropenie může vyžadovat dočasné nebo trvalé snížení dávky. Pokyny pro přerušování léčby a snížení dávky panobinostatu jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5 Doporučené úpravy dávky pro neutropenii

Stupeň neutropenie v den léčby	Úprava zahajovací dávky panobinostatu	Dávka panobinostatu při zotavení na neutropenii stupně 2 (<1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)	Úprava zahajovací dávky bortezomibu	Dávka bortezomibu při zotavení na neutropenii stupně 2 (<1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)
Neutropenie stupně 3 (<1,0-0,5 x 10 ⁹ /l)	Vysadit dávku	Pokračovat stejnou dávkou	Vysadit dávku	Pokračovat stejnou dávkou
Neutropenie stupně 4 (<0,5 x 10 ⁹ /l) nebo febrilní neutropenie (<1,0 x 10 ⁹ /l a horečka ≥38,5°C)	Vysadit dávku	Pokračovat sníženou dávkou	Vysadit dávku	Pokračovat stejnou dávkou

Při případech neutropenie stupně 3 nebo 4 má lékař zvážit použití růstových faktorů (např. G-CSF) podle lokálních směrnic. Ukončení léčby má být zvažováno, pokud se stav neutropenie nezlepší ani po úpravě dávky a/nebo po zavedení léčby kolonie granulocytů stimulačním faktorem s přihlédnutím k místní lékařské praxi a k doporučením léčby, a/nebo při případech závažných sekundárních infekcí.

Prodloužení QTc intervalu

Při výskytu případů prodlouženého QT intervalu před zahájením léčby panobinostatem (QTcF ≥ 480 ms ve výchozím stavu), má být zahájení léčby odloženo, dokud se průměr QTcF před podáním dávky nevrátí na hodnotu < 480 ms. Dále mají být před zahájením léčby přípravkem Farydak upraveny všechny abnormální hodnoty draslíku, hořčíku nebo fosforu v plazmě (viz bod 4.4). V případě prodloužení QT během léčby:

- Dávka má být vynechána, pokud je QTcF ≥ 480 ms nebo nad 60 ms od výchozího stavu.
- Pokud je prodloužení QT vyřešeno během 7 dní, má léčba pokračovat předchozí dávkou při prvním výskytu nebo sníženou dávkou, pokud došlo k prodloužení QT opakovaně.
- Pokud není prodloužení QT vyřešeno během 7 dní, má být léčba ukončena.
- Pokud jakákoli QTcF hodnota přesahuje 500 ms, má být léčba přípravkem Farydak trvale ukončena.

Další nežádoucí účinky léku

U pacientů s projevy dalších závažných nežádoucích účinků, jiných než trombocytopenie, gastrointestinální toxicita, neutropenie nebo prodloužení QTc platí následující doporučení:

- Opakovaný výskyt toxicity CTC stupně 2 nebo toxicita CTC stupně 3 a 4 – vynechat dávku do návratu na CTC stupně ≤ 1 a znovu zahájit léčbu sníženou dávkou.
- Opakovaná toxicita CTC stupně 3 nebo 4 – má být zvažováno další snížení dávky, dokud se nežádoucí účinek nevyřeší na CTC stupeň ≤ 1 .

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkcí ledvin

Plazmatická expozice panobinostatu není pozměněna u pacientů s nádorovým onemocněním a s lehkou až těžkou poruchou funkcí ledvin. Proto není úprava zahajovací dávky nutná. Panobinostat nebyl studován u pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin (ESRD) nebo pacientů na dialýze (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou jaterních funkcí

Klinická studie u pacientů s nádorovým onemocněním a s poruchou jaterních funkcí prokázala, že plazmatická expozice panobinostatu vzrostla o 43 % (1,4násobně) u pacientů s lehkou poruchou jaterních funkcí respektive o 105 % (2násobně) u pacientů se středně těžkou poruchou jaterních funkcí. U pacientů s lehkou poruchou jaterních funkcí by se měla léčba zahajovat sníženou dávkou panobinostatu 15 mg během prvního cyklu léčby. Na základě tolerability pacienta může být zvažováno zvýšení dávky z 15 mg na 20 mg. Pacienti se středně těžkou poruchou jaterních funkcí by měli zahájit léčbu panobinostatem během prvního cyklu léčby sníženou dávkou 10 mg. Při pacientově tolerabilitě je možné zvažovat zvýšení dávky z 10 mg na 15 mg. Četnost sledování těchto pacientů má být během léčby panobinostatem zvýšena, zejména během fáze zvýšení dávky. Panobinostat nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater z důvodu nedostatku zkušeností a bezpečnostních údajů v této populaci. Také by měla být zvažována úprava dávky bortezomibu (viz SmPC bortezomibu a tabulka 6).

Tabulka 6 Doporučené úpravy zahajovací dávky pro pacienty s poruchou jaterních funkcí

Stupeň poruchy jaterních funkcí*	Hladina bilirubinu	Hladiny SGOT (AST)	Úprava zahajovací dávky panobinostatu	Úprava zahajovací dávky bortezomibu
Lehká	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Snižte dávku panobinostatu na 15 mg v prvním léčebném cyklu. Zvažte zvýšení dávky až na 20 mg v následných cyklech na základě tolerability pacienta.	Žádná
	$> 1,0 \times \text{ULN}$ a $\leq 1,5 \times \text{ULN}$	Jakékoli		
Středně těžká	$> 1,5 \times \text{ULN}$ a $\leq 3,0 \times \text{ULN}$	Jakékoli	Snižte dávku panobinostatu na 10 mg v prvním léčebném cyklu. Zvažte zvýšení dávky až na 15 mg v následných cyklech na základě pacientovy tolerability.	Snižte dávku bortezomibu na $0,7 \text{ mg/m}^2$ v prvním léčebném cyklu. Zvažte zvýšení dávky na $1,0 \text{ mg/m}^2$ nebo další snížení dávky na $0,5 \text{ mg/m}^2$ v následných cyklech na základě pacientovy tolerability.
SGOT = sérová glutamát-oxalacetát transamináza; AST = aspartátaminotransferáza ULN = horní hranice normálního rozmezí * Na základě NCI-CTEP klasifikace				

Starší populace

U pacientů starších 65 let byly vybrané nežádoucí účinky a ukončení léčby z důvodu výskytu nežádoucích účinků četnější. Doporučuje se častěji sledovat pacienty starší 65 let, zejména výskyt trombocytopenie a gastrointestinální toxicity (viz body 4.4 a 4.8).

U pacientů starších 75 let má být podle celkového stavu pacienta a konkomitantních onemocnění zvažena úprava zahajovacích dávek nebo rozvrhu složek kombinovaného režimu. Léčba panobinostatem může být zahájena dávkou 15 mg, a pokud je tolerována v prvním cyklu, může být zvýšena na 20 mg v druhém cyklu. Podávání bortezomibu může být zahájeno dávkou $1,3 \text{ mg/m}^2$ jednou týdně ve dnech 1 a 8 a dexamethazon dávkou 20 mg ve dnech 1 a 8.

Pediatriká populace

Nejsou dostupné žádné údaje pro použití panobinostatu u pediatrických pacientů mladších 18 let v indikaci mnohočetný myelom (viz bod 5.2).

Silné inhibitory CYP3A4

U pacientů, kteří užívají konkomitantní léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A a/nebo Pgp, jako jsou například ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, sachuinavir, telithromycin, posakonazol a nefazodon, má být dávka panobinostatu snížena na 10 mg (viz bod 4.5). Pokud je vyžadována kontinuální léčba silnými inhibitory CYP3A4, může být na základě tolerability pacienta zvažováno zvýšení dávky z 10 mg na 15 mg panobinostatu.

U pacientů s poruchou jaterních funkcí užívajících konkomitantní léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A4, má být léčba vyloučena z důvodu nedostatku zkušeností a bezpečnostních dat v této pacientské populaci.

Léčba silnými inhibitory CYP3A nemá být zahajována u pacientů, kteří již užívali sníženou dávku panobinostatu z důvodu výskytu nežádoucích účinků. Pokud je to nevyhnutelné, měli by být pacienti pečlivě sledováni a v případě klinické potřeby může být zvažováno další snížení dávky nebo přerušeni

léčby (viz bod 4.5).

Způsob podání

Farydak se podává perorálně jednou denně pouze ve stanovených dnech, každý den ve stejnou dobu. Tobolky mají být spolknuty celé s vodou, s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2) a nesmí být otevřeny, drceny nebo rozkousány. Pokud dojde k opomenutí dávky, může být užita až do 12 hodin po specifikované době užívání. Pokud dojde ke zvracení, neměl by pacient užívat doplňkovou dávku, ale měl by užít až další obvyklou předepsanou dávku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Panobinostat se používá při kombinované léčbě, proto musí být před zahájením léčby panobinostatem konzultovány preskripční informace bortezumibu a dexamethazonu.

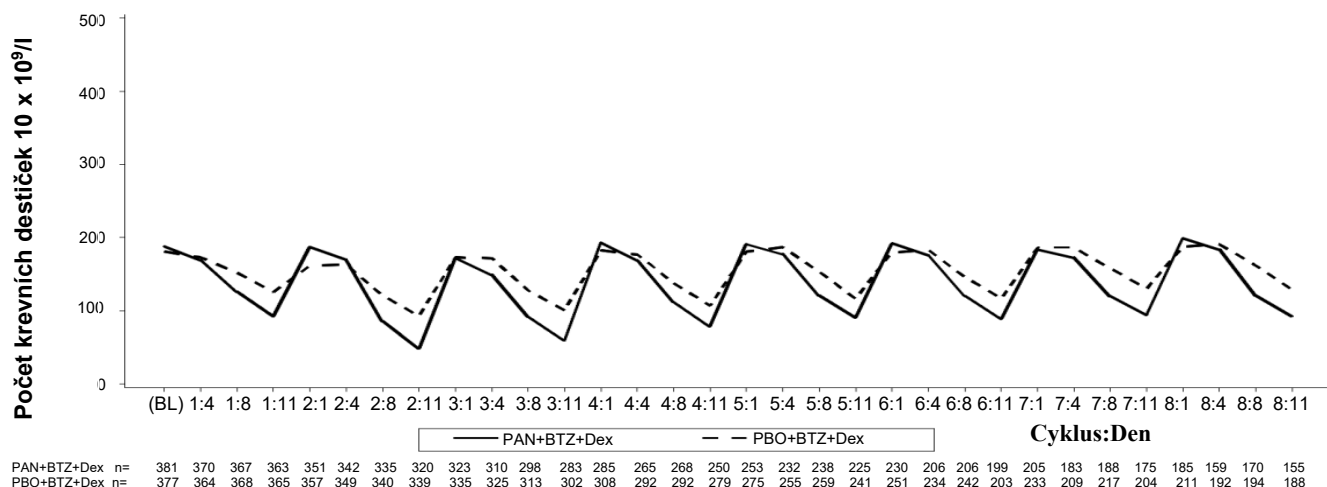
Pokles počtů krevních elementů

U pacientů léčených panobinostatem byly hlášeny hematologické nežádoucí účinky, zahrnující závažné trombocytopenie, neutropenie a anémie (CTC stupně 3 až 4) Proto musí být před zahájením léčby panobinostatem provedeno vyšetření krevního obrazu, s častým sledováním během léčby (zejména před každou injekcí bortezumibu, jak uvádí SPC bortezumibu).

Počet trombocytů by měl být $\geq 100 \times 10^9/l$ a celkový počet neutrofilů $\geq 1,0 \times 10^9/l$ před zahájením léčby. Počet trombocytů by měl být $\geq 100 \times 10^9/l$ před zahájením jakéhokoli cyklu léčby (viz bod 4.2).

Ve studii fáze III, se trombocytopenie typicky obnovila na výchozí stav zahájením dalšího 21denního cyklu (viz obrázek 1). Medián doby do výskytu trombocytopenie stupně 3 a 4 byl jeden měsíc a medián doby do zotavení byl 12 dní.

Obrázek 1 Medián počtu trombocytů v průběhu času (Studie D2308, Bezpečnostní data, cykly 1-8)



PAN=panobinostat
BTZ= bortezomib
Dex = dexamethazon

U pacientů s trombocytopenií CTC stupně 3 (počet trombocytů $<50 \times 10^9/l$ s krvácením) může být nezbytně dočasně přerušit léčbu panobinostatem a/nebo snížit následující dávku. Podle klinické potřeby mohou být vyžadovány transfuze trombocytů (viz body 4.2 a 4.8).

Krvácení

Během léčby panobinostatem bylo u pacientů hlášené krvácení. Krvácení CTC stupně 3 nebo 4 bylo hlášené u 4,2 % pacientů, včetně případů gastrointestinálního a plicního krvácení s fatálními následky. Proto si mají být lékaři a pacienti vědomi zvýšeného rizika trombocytopenie a možností krvácení, zejména u pacientů s poruchou koagulace nebo u pacientů, kteří užívají chronickou antikoagulační terapii.

Infekce

U pacientů užívajících panobinostat byly hlášené lokalizované a systémové infekce, včetně pneumonie, dalších bakteriálních onemocnění, invazivních plísňových infekcí jako je aspergilóza nebo kandidóza a virových infekcí včetně virové hepatitidy B a herpes simplex. Některé z těchto infekcí (např. pneumonie) byly závažné (např. vedly k sepsi, nebo respiračnímu nebo multiorgánovému selhání) a měly velmi závažné následky (viz bod 4.8). Zatímco byla neutropenie stupně 3 a stupně 4 pozorována u 28 %, respektive 7 % pacientů, febrilní neutropenie byla pozorována u 1 % pacientů (viz bod 4.8). Lékaři a pacienti by si měli být vědomi zvýšeného rizika infekce při léčbě panobinostatem.

Léčba přípravkem Farydak nemá být zahájena u pacientů s aktivními infekcemi. Preexistující infekce mají být před zahájením terapie vyléčeny. U pacientů mají být během léčby panobinostatem sledovány příznaky a symptomy infekcí. Pokud je diagnostikována infekce, má být neprodleně zavedena protiinfekční léčba a má být zvažováno vysazení nebo ukončení léčby přípravkem Farydak.

Pokud je diagnostikována invazivní systémová plísňová infekce, má být ukončena léčba panobinostatem a zavedena vhodná protiplísňová léčba.

Gastrointestinální poruchy

Závažná nauzea, průjem, zácpa a zvracení, které někdy vyžadovaly použití antiemetických a protiprůjmových léčivých přípravků, byly hlášeny u pacientů léčených přípravkem Farydak (viz bod 4.8). Během léčby má být periodicky sledováno množství tekutin a hladiny elektrolytů v krvi, zejména draslíku, hořčíku a fosfátu a upraveno dle klinické potřeby aby se zamezilo potenciální dehydrataci a poruše rovnováhy elektrolytů (viz bod 4.2).

Lékař může profylakticky použít dle svého uvážení antiemetika (např. prochlorperazin) podle lokální lékařské praxe. Antiemetické přípravky se známým rizikem prodloužení QT intervalu jako je dolasetron, granisetron, ondansetron a tropisetron mají být užívány s opatrností (viz bod 4.5).

Při prvních příznacích břišních křečí, řídké stolice nebo výskytu průjmu je doporučeno, aby byli pacienti léčeni protiprůjmovými léčivými přípravky (např. loperamid) nebo doplňkovou léčbou v souladu místními léčebnými zvyklostmi. Pokud je to vhodné, má být užitá intravenózní náhrada tekutin a elektrolytů. Léčivé přípravky s projímavými účinky mají být užívány s opatrností z důvodů potenciálního výskytu prohloubení průjmu. Pacienti by měli být poučeni o možnosti prodiskutovat použití laxativ se svým lékařem.

Změny na elektrokardiografu

Panobinostat může prodloužit srdeční ventrikulární repolarizaci (QT interval).

V klinické studii fáze III s dávkou 20 mg přípravku Farydak v kombinaci s bortezomibem a dexamethazonem nebyly hlášeny žádné epizody prodloužení QTcF >500 ms. Poolovaná klinická data získaná od 500 pacientů léčených pouze panobinostatem ve více indikacích a při různých dávkách prokázala, že výskyt prodloužení QTc CTC stupně 3 (QTcF >500 ms) byl souhrnně přibližně 1 % a 5 % či více při dávce 60 mg nebo vyšší; nebyly pozorovány žádné epizody torsades de pointes.

Další analýzy naznačují, že riziko prodloužení QTc v průběhu času nevzrůstá (viz bod 4.2).

QTcF má být <480 ms před zahájením léčby přípravkem Farydak.

Ve výchozím stavu a periodicky během léčby má být prováděno náležité vyšetření hladin elektrolytů (např. draslík, hořčík a fosfor), zejména u pacientů se závažným gastrointestinálním nežádoucím účinkem (viz bod 4.2).

Přípravek Farydak má být užíván s opatrností u pacientů, kteří již měli nebo kteří jsou ve významném riziku vzniku prodloužení QTc. Zahrnuje pacienty:

- se syndromem prodloužení QT intervalu.
- s nekontrolovaným nebo signifikantním onemocněním srdce, včetně recentního infarktu myokardu, městnavého selhávání srdce, nestabilní anginy nebo klinicky významné bradykardie.

Souběžné podávání léčivých přípravků, u nichž je známý vliv na prodloužení QTc by mělo být užíváno s opatrností (viz bod 4.5).

Při konkomitantním užívání látek, které mohou zvýšit plazmatické koncentrace panobinostatu, jako jsou silné inhibitory CYP3A4, je vyžadovaná úprava dávky (viz body 4.5 a 4.2).

Hepatotoxicita

Během léčby panobinostatem byly u pacientů hlášeny jaterní dysfunkce, především mírná přechodná zvýšení aminotransferáz a celkového bilirubinu.

Před léčbou a pravidelně během léčby mají být sledovány jaterní funkce. Pokud výsledky testů jaterních funkcí vykazují abnormality podle klasifikace NCI-CTEP, doporučují se úpravy dávky pro pacienty s mírnou a středně závažnou poruchou jaterních funkcí a pacienti by v jejich užívání měli

pokračovat, dokud se hodnoty nevrátí k normálním hladinám nebo hladinám před léčbou. Panobinostat by neměl být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater, protože o podání v této populaci chybí zkušenostní a bezpečnostní data. Také má být zvažovaná úprava dávky bortezomibu (viz SmPC bortezomibu a tabulka 6).

Starší populace

Doporučuje se sledovat pacienty starší 65 let častěji, především trombocytopenii a gastrointestinální toxicitu (viz bod 4.8 a bod 4.2).

Pro pacienty ve věku >75 let, v závislosti na celkovém stavu pacienta a konkomitantních onemocněních, může být zvažovaná úprava zahajovacích dávek nebo rozvrhu dávkování komponent kombinovaného režimu (viz bod 4.2).

Silné induktory CYP3A4

Silné induktory mohou snížit účinnost panobinostatu, proto má být vyloučeno konkomitantní užívání silných induktorů CYP3A4 zahrnujících například karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin a třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (viz bod 4.5).

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku užívající panobinostat v kombinaci s bortezomibem a dexamethazonem musí tři měsíce po ukončení léčby používat vysoce účinnou metodu antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6 a SPC bortezomibu a dexamethazonu). Ženy užívající hormonální antikoncepci by měly doplňkově využívat bariérovou metodu antikoncepce.

Hypotyreóza

Známky hypotyreózy vykazovalo 8 z 381 pacientů léčených panobinostatem v kombinaci s bortezomibem a dexamethazonem ve studii D2308, z nichž 2 pacienti se podrobili následné léčbě. Funkce hypofýzy a štítné žlázy by měla být sledována měřením hladiny hormonů (např. volného T4 a TSH), pokud je to klinicky indikováno (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus přípravku Farydak probíhá jak pomocí drah zprostředkovaných CYP, tak i bez účasti CYP. Přibližně 40 % panobinostatu je metabolizováno CYP3A4. Podíl metabolismu pomocí CYP2D6 a 2C19 byl menší. Proto léčivé přípravky, které mohou ovlivnit aktivitu CYP3A4 enzymů, mohou změnit farmakokinetiku panobinostatu. Panobinostat je P-gp substrát.

Látky, které mohou zvýšit plazmatické koncentrace panobinostatu

Souběžné podání jednorázové dávky 20 mg panobinostatu s ketokonazolem, silným inhibitorem CYP3A, zvýšila C_{max} a AUC panobinostatu 1,6násobně, respektive 1,8násobně, oproti samotnému podání panobinostatu.

U pacientů, kteří užívají konkomitantní léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A a/nebo Pgp, které zahrnují například ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, ritonavir, sachuinavir, telithromycin, posakonazol a nefazodon, má být dávka panobinostatu snížena (viz bod 4.2).

Pacienti by měli být poučeni o tom, aby se vyhýbali konzumaci karamboly, grapefruitu, grapefruitové šťávy, granátového jablka a šťávy z granátových jablek, protože je u nich prokázána inhibice enzymů cytochromu P450 3A a mohou zvýšit biologickou dostupnost panobinostatu.

Látky, u nichž se očekává snížení koncentrací panobinostatu

Podíl panobinostatu metabolizovaného CYP3A4 je přibližně 40 %. V klinických studiích s mnohočetným myelomem byla expozice panobinostatu snížena přibližně o 20 % souběžným podáním dexamethazonu, což je mírný/středně silný induktor CYP3A4 závislý na dávce. U silných induktorů se očekávají silnější účinky a možnost snížení účinnosti panobinostatu, proto by mělo být vyloučeno konkomitantní užívání silných induktorů CYP3A4 včetně například karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, rifabutinu, rifampicinu a třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*).

Látky, jejich plazmatické koncentrace mohou být panobinostatem zvýšeny

Panobinostat zvýšil C_{max} a AUC dextromethorfanu (substrát CYP2D6) 1,8násobně, respektive 1,6násobně a nelze vyloučit, že účinek na citlivější substrát CYP2D6 může být vyšší. Vyhněte se užívání panobinostatu u pacientů, kteří užívají substráty CYP2D6 s úzkým terapeutickým indexem (jde například o pimozid). Při souběžném podávání přípravku Farydak s citlivými substráty CYP2D6 (např. atomoxetin, dextromethorfan, metoprolol, nebivolol, perfenazin, a pimozid) titrujte dávky jednotlivých substrátů CYP2D6 na základě tolerability a častého sledování pacientů z důvodu výskytu nežádoucích účinků.

Látky, jejichž plazmatická expozice může být snížena panobinostatem

Přípravky hormonální antikoncepce

V současné době není známo, zda může panobinostat snížit účinnost přípravků hormonální antikoncepce. Pokud je panobinostat podáván spolu s dexamethazonem, který je známým slabým až středně silným induktorem CYP3A4 stejně jako jiných enzymů a transportérů, musí být zvažováno riziko snížené účinnosti antikoncepce. Ženy užívající hormonální antikoncepci by měly doplňkově využívat bariérovou metodu antikoncepce.

Protože nejsou dostupná žádná data, nelze vyloučit, že by panobinostat mohl být slabým induktorem enzymu CYP3A4 v gastrointestinálním traktu. To může potenciálně vést k mírně snížené expozici k citlivým substrátům CYP3A4.

Očekávané farmakodynamické interakce

Prodloužení QT intervalu

Na základě preklinických a klinických dat bylo zjištěno, že panobinostat má potenciál prodloužit QT interval. Souběžné užívání antiarytmických léčivých přípravků (včetně například amiodaronu, disopyramidu, prokainamidu, chinidinu a sotalolu) a dalších látek, o nichž je známo, že prodloužují QT interval (včetně například chlorochinu, halofantrinu, klarithromycinu, metadonu, moxifloxacinu, bepridilu a pimozidu) není doporučeno. Antiemetické léčivé přípravky se známým rizikem prodloužení QT, jako je dolasetron, granisetron, ondansetron a tropisetron mají být užívány s opatrností (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce mužů a žen

Na základě nálezů u zvířat je možné předpovídat s vysokou pravděpodobností, že panobinostat při podání těhotným ženám zvyšuje riziko úmrtí plodu a vývojových abnormalit kostry. Ženám ve fertilním věku má být před zahájením léčby přípravkem Farydak proveden těhotenský test a ženy musí během léčby a tři měsíce po podání poslední dávky přípravku Farydak používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. Ženy užívající hormonální antikoncepci by měly doplňkově využívat bariérovou metodu antikoncepce.

Díky svému cytostatickému/cytotoxickému modu působení může panobinostat ovlivnit kvalitu spermií tvořených během léčby. Sexuálně aktivní muži užívající přípravek Farydak a jejich ženské partnerky by měly používat vysoce účinnou metodu antikoncepce během léčby muže a po dobu šesti měsíců od

poslední dávky jeho léčby přípravkem Farydak.

Pokud je panobinostat podáván společně s dexamethazonem, který je známým slabým až středně silným induktorem CYP3A4 stejně jako jiných enzymů a transportérů, musí být zváženo riziko snížené účinnosti hormonální antikoncepce. Dále není v současné době známo, zda může panobinostat snížit efektivitu hormonální antikoncepce a proto by měly ženy užívající hormonální antikoncepci používat doplňkovou metodu v podobě bariérové antikoncepce.

Těhotenství

Klinické studie zabývající se užíváním přípravku Farydak u těhotných pacientek nebyly provedeny. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční a embryofetální toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k cytostatickému/cytotoxickému modu účinkování panobinostatu je potenciální riziko pro plod vysoké. Přípravek Farydak by měl být užíván během těhotenství pouze, pokud očekávaný prospěch převažuje možná rizika pro plod. Pokud se užívá během těhotenství, nebo pokud pacientka otěhotní během jeho užívání, musí být pacientka informována o potenciálním riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se panobinostat vylučuje do lidského mateřského mléka. Na základě cytostatického/cytotoxického mechanismu účinku je kojení během léčby přípravkem Farydak kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Na základě neklinických nálezů lze usuzovat na možné oslabení fertility mužů léčbou přípravkem Farydak (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Farydak má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání přípravku Farydak se může objevit závrať (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní data panobinostatu byla vyhodnocena na základě zhodnocení 451 pacientů s mnohočetným myelomem léčených panobinostatem v kombinaci s borteomibem a dexamethazonem a 278 pacientů léčených panobinostatem v monoterapii.

Níže uvedená bezpečnostní data jsou založená na klinické studii fáze III (Panorama 1) u 381 pacientů s mnohočetným myelomem léčených 20 mg panobinostatu jednou denně třikrát týdně, v režimu 2 týdny léčba a 1 týden vysazení léčby v kombinaci s borteomibem a dexamethazonem. Medián trvání expozice ve studii byl 5,0 měsíce. 15,7 % pacientů bylo exponováno studijní léčbě po dobu > 48 týdnů.

Nejčastější nehematologické nežádoucí účinky byly průjem, únava, nauzea a zvracení.

Hematologická toxicita závislá na léčbě zahrnuje trombocytopenii, anémii, neutropenii a lymfopenii.

QTcF >480 a <500 ms byl zaznamenán u 1,3 % pacientů, změna od výchozího stavu >60 ms byla pozorována u 0,8 % pacientů. Žádný pacient neměl absolutní QTcF vyšší než 500 ms.

Srdeční příhody (nejčastěji fibrilace síní, tachykardie, palpitace a sinusová tachykardie) byly hlášené u 17,6 % pacientů léčených panobinostatem + borteomibem + dexamethazonem oproti 9,8 % u pacientů léčených placebem + borteomibem + dexamethazonem a případy synkopy byly hlášené

u 6,0 % oproti 2,4 %.

Ukončení z důvodu výskytu nežádoucích účinků, bez ohledu na kauzalitu, bylo pozorováno u 36,2 % pacientů. Nejčastější nežádoucí účinky, které vedly k ukončení léčby, byl průjem (4,5 %), astenie a slabost (2,9 % každý z nich) a pneumonie (1,3 %).

Úmrtí během léčby nezaviněné studijní indikací (mnohočetný myelom) bylo hlášeno u 6,8 % pacientů léčených panobinostatem + bortezomibem + dexamethazonem oproti 3,2 % pacientů léčených placebem + bortezomibem + dexamethazonem.

Přehled nežádoucích účinků z klinických studií v tabulce

Nežádoucí účinky ze studie fáze III (Panorama 1) jsou uvedené v tabulce 7. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle MedDRA systému orgánových tříd. V rámci každého systému orgánových tříd jsou nežádoucí účinky řazené dle četnosti, nejčastější nežádoucí účinky jsou řazeny jako první. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedené v pořadí podle klesající závažnosti. Dále jsou pro každý nežádoucí účinek přiřazeny korespondující kategorie četností klasifikované dle následujících pravidel (CIOMS III): velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 7 zahrnuje nežádoucí účinky, které byly zjištěny u pacientů užívající panobinostat v kombinaci s bortezomibem a dexamethazonem. Kategorie četností odráží kombinaci všech léčivých přípravků, tj. panobinostat + bortezomib + dexamethazon. Informace týkající se nežádoucích účinků bortezomibu nebo dexamethazonu jsou popsány v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Tabulka 7 Nežádoucí účinky panobinostatu zjištěné u pacientů s mnohočetným myelomem ve studii fáze III

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích, pneumonie
	Časté	Septický šok, infekce močových cest, virové infekce, ústní herpes, kolitida způsobená <i>Clostridium difficile</i> , zánět středního ucha, celulitida, sepse, gastroenteritida, infekce dolních cest dýchacích, kandidóza
	Méně časté	Plísňová pneumonie, hepatitida B, aspergilóza
Poruchy krve a lymfatického systému ^a	Velmi časté	Pancytopenie, trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie, lymfopenie
Endokrinní poruchy	Časté	Hypotyroidismus
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu, hypofosfatémie ^a , hyponatrémie ^a , hypokalémie ^a
	Časté	Hyperglykémie, dehydratace, hypoalbuminémie, zadržování tekutin, hyperurikémie, hypokalcémie, hypomagnezémie
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Závrať, bolest hlavy
	Časté	Intrakraniální krvácení, synkopa, třes, dysgeuzie
Poruchy oka	Časté	Krvácení do spojivek
Srdeční poruchy	Časté	Bradykardie, fibrilace síní, sinusová tachykardie, tachykardie, palpitace
	Méně časté	Infarkt myokardu
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypotenze
	Časté	Hypertenze, hematoma, ortostatická hypotenze
	Méně časté	Hemorragický šok

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Kašel, dušnost
	Common	Respirační selhání, chrůpky, sípot, epistaxe
	Méně časté	Plicní krvácení, hemoptýza
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha, dyspepsie
	Časté	Gastrointestinální krvácení, hematochezie, gastritida, cheilitida, břišní distenze, sucho v ústech, plynatost
	Méně časté	Kolitida, hematemeza, gastrointestinální bolest
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Neobvyklé výsledky jaterních funkcí, hyperbilirubinémie ^a
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Kožní léze, vyrážka, erytém
	Méně časté	Petechie
Poruchy svalů a pojivových tkání	Časté	Otoky kloubů
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Selhání ledvin, hematurie, inkontinence moči
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava, periferní edém, pyrexie, astenie
	Časté	Třesavka, malátnost
Vyšetření	Velmi časté	Snížení tělesné hmotnosti
	Časté	Zvýšená hladina močoviny v krvi, snížená rychlost glomerulární filtrace, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, prodloužený elektrokardiogram QT, zvýšená hladina kreatininu v krvi ^a , zvýšená SGPT alanintransaminázy (ALT) ^a , zvýšená SGOT aspartáttransaminázy (AST) ^a

^a četnost je založená na laboratorních hodnotách

Popis vybraných nežádoucích účinků

Gastrointestinální

Gastrointestinální toxicita, především průjem, nauzea a zvracení, patří mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky. Nicméně ukončení léčby způsobené těmito účinky bylo hlášené u relativně malé části pacientů, s průjmem u 4,5 % a nauzeou a zvracením u 0,5 % pro každý z nich. Pacienti mají být instruováni tak, aby kontaktovali svého lékaře, pokud se u nich objeví závažná gastrointestinální toxicita a může být vyžadovaná úprava dávky nebo ukončení léčby (viz bod 4.4).

Trombocytopenie

Kvůli vlastnostem mnohočetného myelomu a známé hematotoxicitě panobinostatu a jeho léku v kombinaci bortezomibu byla často hlášená trombocytopenie, která byla často závažná. Trombocytopenie CTC stupně 3 nebo 4 se objevila u 256 pacientů, s mediánem doby výskytu jeden měsíc. Nicméně trombocytopenie je reverzibilní (medián doby do zotavení 12 dní) a může být obvykle zvládnuta úpravou dávky a přerušением léčby s podáním transfuze trombocytů nebo bez podání trombocytů (viz bod 4.4). U 33,3 % pacientů v rameni s panobinostatem + bortezomibem + dexamethazonem a u 10,3 % pacientů v rameni s placebem + bortezomibem + dexamethazonem byly podány během léčby transfuze trombocytů.

Trombocytopenie vzácně vede k ukončení léčby (1,6 % pacientů). U většiny pacientů s trombocytopenií nedošlo ke krvácení. 20,7 % pacientů zažilo krvácení, nejčastěji epistaxi (4,7 %), hematom (2,6 %) a krvácení do spojivek (2,1 %). Krvácení CTC stupně 3 nebo 4 bylo hlášeno u 4,2 % pacientů, včetně nejčastějšího gastrointestinálního krvácení. Pět pacientů (1,3 %) zemřelo na události spojené s krvácením. Mezi pacienty, kteří zemřeli na krvácení, měl jeden pacient trombocytopenii stupně 4, tři pacienti měli trombocytopenii stupně 3 a 1 pacient měl trombocytopenii stupně 1.

Neutropenie

Neutropenie byla často hlášena na základě laboratorních nálezů zjištěných během studie (všechny stupně: 75 %). Většina nově se vyskytujících případů závažné neutropenie byla stupně 3 (28 %), s podstatně nižším počtem případů stupně 4 (6,6 %). Zatímco se u mnoha pacientů vyvinula neutropenie, febrilní neutropenie se vyskytovala pouze u části léčených pacientů (1,0 % u všech CTC stupňů i u stupňů 3 a 4). Pacienti s neutropenií jsou náchylní k infekci, zejména horních cest dýchacích nebo pneumonii. Pouze u 0,3 % pacientů byla ukončena léčba z důvodu výskytu neutropenie.

Únava a astenie

Únava a astenie byla hlášena u 41,2 % respektive 22,0 % pacientů. Slabost CTC stupně 3 byla hlášena u 15,7 % pacientů, stupeň 4 u 1,3 %. Astenie stupně 3 byla pozorována u 9,4 % pacientů, u žádného z pacientů se neprojevila astenie CTC stupně 4. U 2,9 % pacientů byla léčba ukončena z důvodu výskytu únavy a astenie.

Infekce

Pacienti s recidivujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem jsou ohroženi infekcemi. Možné přispívající faktory zahrnují předchozí chemoterapii, transplantaci kmenových buněk, podstatu onemocnění samotného a neutropenii nebo lymfopenii spojené s léčbou přípravkem Farydak. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky zahrnují infekci horních cest dýchacích, pneumonii a nazofaryngitidu. Byly hlášené fatální příhody zahrnující pneumonii nebo sepsi. Ukončení léčby způsobené infekcí bylo hlášeno u 5 % pacientů.

Prodloužení QT intervalu a abnormality EKG

Bylo pozorováno prodloužení QTc, většinou mírné: QTcF interval > 450 ms a ≤ 480 ms byl hlášen u 10,8 % pacientů, s maximem zvýšení z výchozího stavu > 30 ms a ≤ 60 ms u 14,5 % pacientů. QTcF > 500 ms nebyl hlášen u žádného pacienta. Tyto změny nebyly obecně spojené s klinickými příznaky a jejich klinický význam proto není známý.

Abnormality EKG (elektrokardiogramu) byly hlášeny u pacientů léčených panobinostatem+bortezomibem+dexamethazonem, šlo zejména o depresi úseku ST-T (21,7 %) a změny T vlny (39,6 %). Bez ohledu na chronologii událostí byla synkopa hlášena u 9 % pacientů s depresí úseku ST-T, u 7,2 % pacientů se změnou T vlny a u 4,9 % pacientů s žádnou z těchto abnormalit EKG. Podobně ischemické srdeční onemocnění (zahrnující infarkt myokardu a ischemii) bylo hlášeno u 4,5 % pacientů s depresí úseku ST-T, u 4,8 % pacientů se změnou T vlny a u 2,7 % pacientů s žádnou z těchto abnormalit EKG.

Zvláštní populace

Starší populace

Výskyt úmrtí nespojených se studijní indikací byl 8,8 % u pacientů ve věku ≥ 65 let v porovnání s 5,4 % pacientů ve věku < 65 let.

Nežádoucí účinky vedoucí k trvalému ukončení se vyskytovaly u 30 % pacientů ve věku < 65 let, u 44 % pacientů ve věku 65-75 let a u 47 % pacientů ve věku ≥ 75 let. Případy stupně 3-4 se vyskytovaly častěji u pacientů a zahrnovaly následující: (procenta pro pacienty ve věku < 65 let, 65-75 let a ≥ 75 let věku): trombocytopenie (60 %, 74 % a 91 %), anemie (16 %, 17 % a 29 %), průjem (21 %, 27 % a 47 %), a únava (18 %, 28 % a 47 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Během klinických studií byly hlášené omezené zkušenosti s předávkováním. Pozorované nežádoucí účinky byly konzistentní s bezpečnostním profilem, s účinky zahrnujícími zejména hematologické a gastrointestinální poruchy jako je trombocytopenie, pancytopenie, průjem, nauzea, zvracení a anorexie. Při případech předávkování by mělo být provedeno srdeční sledování a vyhodnocení elektrolytů a počty trombocytů a v případě potřeby poskytnuta podpůrná péče. Není známo, zda je panobinostat dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, inhibitory histon deacetylázy (HDAC),
ATC kód: L01XH03

Mechanismus účinku

Přípravek Farydak je inhibitor histonové deacetylázy (HDAC), který inhibuje enzymatickou aktivitu HDAC při nanomolárních koncentracích. Histonové deacetylázy (HDAC) katalyzují odstranění acetylových skupin z lyzinových reziduí histonů a některých nehistonových proteinů. Inhibice aktivity HDAC vede ke zvýšené acetylaci histonových proteinů, epigenetické alteraci, jejímž výsledkem je uvolnění chromatinu, vedoucí k aktivaci transkripce. *In vitro* způsobil panobinostat akumulaci acetylovaných histonů a jiných proteinů, čímž vyvolal zastavení buněčného cyklu a/nebo apoptózu některých pozměněných buněk. Zvýšené hladiny acetylovaných histonů byly pozorovány na štěpech z myši léčených panobinostatem. Panobinostat vykazuje vyšší toxicitu vůči nádorovým buňkám oproti normálním buňkám.

Farmakodynamické účinky

Léčba tumorových buněk panobinostatem vyústila k na dávce závislému zvýšení acetylace histonů H3 a H4 v modelech *in vitro* i v preklinických modelech zvířecích štěpů, prokazující tak cílovou inhibici. Navíc byla expozicí panobinostatu spuštěna zvýšená exprese tumor suprimujícího genu p21CDKN1A (cyklin dependentní inhibitor kinázy 1/p21), klíčového mediátoru zástavy a diferenciací fáze G1.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost u pacientů s relabujícím a relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem (Studie D2308 – Panorama 1)

Účinnost a bezpečnost panobinostatu v kombinaci s bortezomibem a dexamethazonem byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii fáze III u pacientů s relabujícím nebo relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostávali 1-3 předchozí linie léčby.

Pacienti užívali panobinostat (20 mg užívaných perorálně jednou denně třikrát za týden, v dávkovacím režimu 2 týdny léčby a 1 týden vysazení léčby) v kombinaci s bortezomibem (1,3 mg/m² podávaných intravenózní injekcí) a dexamethazonem (20 mg). Léčba byla podávána maximálně v 16 cyklech (viz tabulka 1 a 2).

Celkem 768 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 do ramene panobinostat + bortezomib + dexamethazon (n=387) nebo ramene placebo + bortezomib + dexamethazon (n=381) stratifikovaných podle předchozího používání bortezomibu [Ano (n=336 (43,8 %)), Ne (n=432 (56,3 %))] a počtu předchozích linií terapie myelomu [1 předchozí linie (n=352 (45,8 %)), 2 až 3 předchozí linie (n=416 (54,2 %))]. Demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění ve výchozím stavu byly v ramenech studie vyvážené a srovnatelné.

Medián věku byl 63 let, rozmezí 28-84; 42,1 % pacientů bylo starších než 65 let. 53,0 % pacientů tvořili muži. Běloši tvořili 65,0 % studijní populace, Asiaté 30,2 % a černoši 2,9 %. ECOG performance status byl 0-1 u 93 % pacientů. Medián počtu předchozích terapií byl 1,0. Více než polovina (57,2 %) pacientů prodělala předchozí transplantaci kmenových buněk a 62,8 % pacientů recidivovalo po předchozí antineoplastické terapii (např. melfalan 79,6 %, dexamethazon 81,1 %, thalidomid 51,2 %, cyklofosfamid 45,3 %, bortezomib 43,0 %, kombinace bortezomibu a dexamethazonu 37,8 %, lenalidomid 20,4 %). Více než jedna třetina (35,8 %) pacientů byla v recidivě a neodpovídala na předchozí léčbu.

Medián trvání sledování byl 28,75 měsíce v rameni panobinostat + bortezomib + dexamethazon a 29,04 měsíce v rameni placebo + bortezomib + dexamethazon.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresse (progression free survival - PFS) podle modifikovaných kritérií Evropské skupiny pro transplantaci kostní dřeně (mEBMT) a stanovené zkoušejícím. V celkové populaci pacientů se PFS, založené na kompletní sadě analýz (FAS), mezi rameny léčby statisticky významně lišilo (stratifikovaný Log-rank test $p < 0,0001$, s odhadovaným 37% snížením rizika v rameni panobinostat + bortezomib + dexamethazon oproti ramenu placebo + bortezomib + dexamethazon (poměr rizik: 0,63 (95% CI: 0,52; 0,76)). Medián PFS (95% CI) byl 12,0 měsíců (10,3; 12,9) respektive 8,1 měsíců (7,6; 9,2).

Celkové přežití (OS) byl klíčový sekundární cílový parametr. Rozdíl OS nebyl statisticky významný mezi dvěma léčebnými skupinami. Medián OS byl 40,3 měsíců v rameni panobinostat + bortezomib + dexamethazon a 35,8 měsíců v rameni placebo + bortezomib + dexamethazon (poměr rizik: 0,94 (95% CI: 0,78; 1,14)).

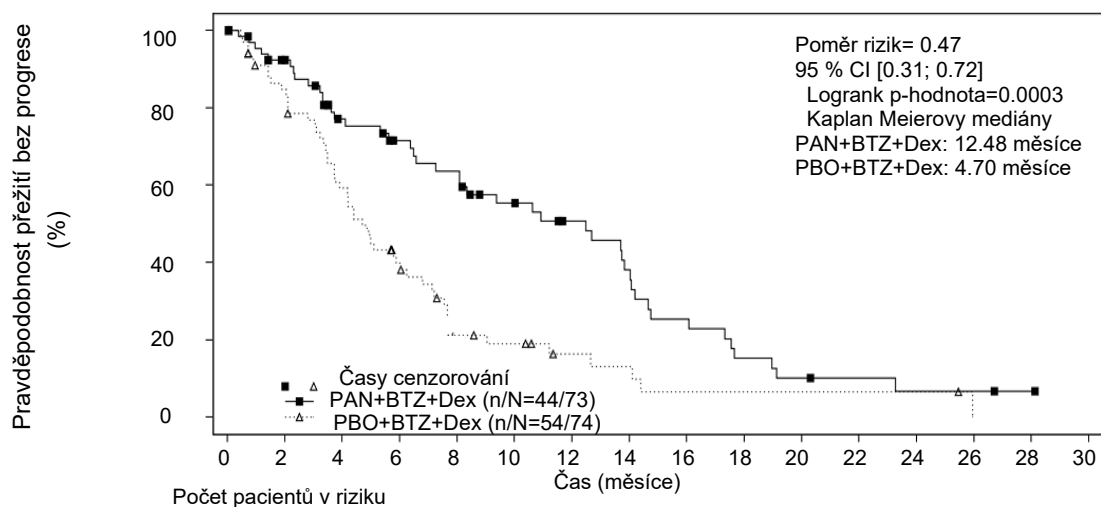
Mimo prespecifikovanou podskupinu pacientů s předchozí léčbou bortezomibem a imunomodulačním agens (N=193), užívalo 76 % pacientů nejméně dva předchozí režimy. V této podskupině pacientů (N=147) byl medián trvání léčby 4,5 měsíce v rameni s panobinostatem + bortezomibem + dexamethazonem a 4,8 měsíců v rameni s placebem + bortezomibem + dexamethazonem. Medián PFS (95% CI) byl 12,5 měsíce (7,26; 14,03) v rameni s panobinostatem + bortezomibem + dexamethazonem a 4,7 měsíců (3,71; 6,05) v rameni s placebem + bortezomibem + dexamethazonem [HR: 0,47 (0,31; 0,72)]. Tito pacienti měli medián počtu přechozích terapií 3. Výsledky účinnosti shrnuje tabulka 8 a Kaplan-Meierovy křivky pro PFS jsou uvedené na obrázku 2.

Tabulka 8 Přežití bez progresse u pacientů, kteří dostávali nejméně dva předchozí režimy včetně bortezomibu a imunomodulačního léku

	Farydak bortezomib a dexamethazon n=73	Placebo bortezomib a dexamethazon n=74
Přežití bez progresse		
Medián, měsíce [95% CI]	12,5 [7,26; 14,03]	4,7 [3,71, 6,05]
Poměr rizik [95% CI] ¹	0,47 (0,31; 0,72)	

¹ Poměr rizik získaný ze stratifikovaného Cox modelu

Obrázek 2 Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresu u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří dostávali nejméně dva předchozí režimy včetně bortezomibu a imunomodulačního léku



Čas (měsíce)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
PAN+BTZ+Dex	73	57	42	36	32	25	20	15	10	6	4	3	2	2	1	0
PBO+BTZ+Dex	74	54	37	23	11	9	5	4	2	2	2	2	0	0	0	0

PAN= panobinostat
PBO= placebo
BTZ= bortezomib
Dex = dexamethazon

V podskupině pacientů, kteří dostávali nejméně dva předchozí režimy včetně bortezomibu a imunomodulačního léku (n=147) byl celkový výskyt odpovědi při použití EBMT kritérií 59 % v rameni s panobinostatem + bortezomibem + dexamethazonem a 39 % v rameni s placebem + bortezomibem + dexamethazonem. Výskyt odpovědi je shrnutý v tabulce 9.

Tabulka 9 Výskyt odpovědi u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří dostávali nejméně dva předchozí režimy včetně bortezomibu a imunomodulačního léku

	Farydak bortezomib a dexamethazon n=73	Placebo bortezomib a dexamethazon n=74
Celkové přežití [95% CI]	43 (59 %) (46,8; 70,3)	29 (39 %) (28; 51,2)
Kompletní odpověď	6 (8 %)	0
Téměř kompletní odpověď	10 (14 %)	6 (8 %)
Částečná odpověď	27 (37 %)	23 (31 %)

Klinická účinnost u pacientů s mnohočetným myelomem refrakterním k bortezomibu (Studie DUS71 – Panorama 2)

Studie DUS71 byla dvojstupňová, jednoramenná, otevřená multicentrická studie fáze II s perorálním panobinostatem (20 mg) v kombinaci s bortezomibem (1,3 mg/m²) a dexamethazonem (20 mg) u 55 pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří byli refrakterní k bortezomibu a dostávali nejméně dvě předchozí linie léčby. Pacienti byli exponováni IMiDy (lenalidomid nebo thalidomid). Refrakternost vůči bortezomibu byla definována jako progresse onemocnění na léčbě nebo během 60 dní od konce poslední linie léčby obsahující bortezomib.

Primárním cílovým parametrem studie bylo vyhodnocení míry celkového přežití (ORR) po 8 cyklech léčby podle mEBMT kritérií.

Pacienti byli intenzivně předlčeni a dostávali více předchozích režimů (medián: 4; rozmezí: 2-11).

Všech 55 pacientů bylo předběžně léčeno bortezomibem a nejméně jedním IMiDem (lenalidomid: 98,2 %, thalidomid: 69,1 %). Většina pacientů podstoupila transplantaci (63,6 %).

Medián trvání expozice k léčbě ve studii byl 4,6 měsíce (rozmezí: 0,1-24,1 měsíce). Pacienti dosáhli ORR (\geq PR (částečná odpověď) ze 34,5 % a 52,7 % (\geq MR (minimální odpověď))). Medián doby do odpovědi byl 1,4 měsíce a medián trvání odpovědi byl 6,0 měsíce. Medián celkového přežití byl 17,5 měsíce.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Farydak u všech podskupin pediatrické populace s mnohočetným myelomem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Panobinostat je rychle a takřka kompletně absorbován s T_{max} dosaženou během 2 hodin po perorálním podání u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním. Absolutní perorální biologická dostupnost panobinostatu byla přibližně 21 %. Po perorálním podání se farmakokinetika panobinostatu zdá být při rozmezí dávek 10-30 mg lineární, ale AUC vzrostla při vysokých dávkách méně než proporcionálně s dávkou.

Celková expozice panobinostatu a mezipacientská variabilita zůstala s jídlem či nalačno nezměněna, zatímco C_{max} byla snížena o <45 % a T_{max} se prodloužila o 1 až 2,5 hodiny s jídlem (tj. normální snídaně a snídaně s vysokým obsahem tuků). Protože jídlo nezměnilo celkovou biologickou dostupnost (AUC), může být panobinostat podáván u pacientů s nádorovým onemocněním bez ohledu na jídlo.

Distribuce

Panobinostat je mírně (přibližně 90 %) vázán na proteiny v lidské plazmě. Jeho frakce v erytrocytu je 0,60 *in vitro*, nezávisle na koncentraci. Objem distribuce panobinostatu v klidovém stavu (V_{ss}), založený na odhadech konečných parametrů v analýzách populační farmakokinetiky, je přibližně 1000 litrů.

Biotransformace

Panobinostat je rozsáhle metabolizován a velká část dávky je metabolizována před dosažením systémové cirkulace. Související metabolické dráhy zapojené v biotransformaci panobinostatu jsou redukce, hydrolýza, oxidace a glukuronidace. Oxidativní metabolismus panobinostatu hrál méně významnou roli, touto drahou bylo eliminováno přibližně 40 % dávky. Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) je hlavní oxidační enzym, s potenciálním menším zapojením jsou enzymy CYP2D6 a 2C19.

Panobinostat představoval 6 až 9 % lékové expozice v plazmě. Mateřská látka je dle domněnek zodpovědná za celkovou farmakologickou aktivitu panobinostatu.

Eliminace

Po jednorázovém perorálním podání dávky [^{14}C] panobinostatu pacientům se 29 až 51 % podané radioaktivity vylučovalo močí a 44 až 77 % stolicí. Nezměněný panobinostat tvořil < 2,5 % dávky v moči a < 3,5 % dávky ve stolici. Zbytky jsou metabolity. Clearance panobinostatu v ledvinách ($CL_{R/F}$) se pohybovala v rozmezí od 2,4 po 5,5 l/h. Panobinostat má poločas terminální eliminace, založený na odhadu konečných parametrů v populaci PK analýzy, přibližně 37 hodin.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Panobinostat nebyl hodnocen u pacientů s mnohočetným myelomem mladších 18 let.

Starší populace

V klinické studii fáze III bylo zahrnuto 162 pacientů ve věku 65 let nebo více z celkového počtu 387 pacientů. Plazmatická expozice panobinostatu u pacientů ve věku 65 let nebo mladších byla podobná jako u pacientů starších než 65 let v poolovaných studiích nebo studiích s monoterapií s dávkami v rozmezí 10 mg až 80 mg.

Pacienti s poruchou jaterních funkcí

Vliv poruchy jaterních funkcí na farmakokinetiku panobinostatu byl vyhodnocen ve studii fáze I u 24 pacientů se solidními tumory a s různými stupni závažnosti poruchy jaterních funkcí. Lehká a středně těžká porucha jaterních funkcí dle NCI-CTEP klasifikace zvýšila plazmatickou expozici panobinostatu o 43 % respektive o 105 %. Pro pacienty s těžkou poruchou jaterních funkcí nejsou k dispozici žádná farmakokinetická data.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku panobinostatu byl vyhodnocen ve studii fáze I u 37 pacientů s pokročilými solidními tumory s různými stupni poruchy funkce ledvin. Lehká, středně těžká a těžká porucha funkce ledvin ve výchozím stavu, zjištěná pomocí clearance kreatininu v moči, nezvyšuje plazmatickou expozici panobinostatu ve skupinách s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie zabývající se toxicitou opakovaných dávek

Jako primární cílové orgány toxicity po podání panobinostatu potkanům a psům byly identifikovány erythropoetický, myelopoetický a lymfatický systém. Změny tyroidního hormonů zahrnující hormony u psů (snížení trijodotyroninu (T3)) a potkanů (snížení trijodotyroninu (T3), tetrajodotyroninu (T4) (samci) a tyreotropního hormonu (TSH)) byly pozorované při expozicích korespondujících s 0,07-2,2 klinicky sledované AUC u člověka.

Kancerogeneze a mutageneze

Studie kancerogenicity s panobinostatem nebyly provedeny. Panobinostat prokázal mutagenní potenciál v Amesově testu, endoreduplikační účinky v lidských periferních lymfocytech *in vitro*. Dále bylo pozorováno poškození *in vivo* DNA ve studii COMET v myších lymfomatičtých buňkách L5178Y a dávkově závislé studii molekulárních mechanismů v buňkách myší kostní dřeně. Nálezy *in vitro* a *in vivo* jsou připisovány farmakologickému způsobu účinku.

Reprodukční toxicita

U samic potkana (dávky ≥ 30 mg/kg) bylo pozorováno zvýšení časné resorpce. Atrofie prostaty spojená se zmenšenými sekrečními granuly, degenerací varlat, oligospermii a zvýšeným epididymálním rozpadem byla pozorovaná u psů při expozicích odpovídajících 0,41-0,69 lidské klinické AUC a nebyla zcela reverzibilní po 4týdenní periodě zotavení.

Na základě dat získaných u zvířat, se odhaduje pravděpodobnost, že panobinostat zvyšuje riziko úmrtí zárodku a vývojové abnormality skeletu jako vysoká. Při překročení expozic odpovídajících 0,25 lidské klinické AUC byla pozorovaná embryofetální letalita zvýšením výskytu anomálií skeletu (nadbytečné obratle, nadbytečná sternebra a zvýšený počet malých změn skeletu, zpožděná osifikace a změny sterneber).

Účinky panobinostatu na vývoj a postnatální růst a zrání nebyly ve studiích u zvířat vyhodnoceny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Magnesium-stearát
Mannitol
Mikrokrytalická celulóza
Předbobtnalý kukuřičný škrob

Tobolka

Farydak 10 mg tvrdé tobolky

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Brilantní modř FCF (E 133)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Farydak 15 mg tvrdé tobolky

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

Farydak 20 mg tvrdé tobolky

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)

Potiskový inkoust

Černý oxid železitý (E 172)
Propylenglykol (E 1520)
Šelak

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE/Al blistr obsahující 6 tobolek.

Balení obsahující 6, 12 nebo 24 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Farydak 10 mg tvrdé tobolky

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg tvrdé tobolky

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg tvrdé tobolky

EU/1/15/1023/007-009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. srpna 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 28. dubna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Siegfried Barbera, S.L.
1 Ronda de Santa Maria, 158
08210 Barberà del Vallès
Barcelona, Španělsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Farydak na trh se musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) v každém členském státě (s kompetentní státní autoritou) dohodnout na obsahu a formě vzdělávacího programu a to včetně sdělovacích médií, způsobu distribuce a s tím souvisejících dalších aspektů programu.

Edukační program slouží ke školení správného použití přípravku a minimalizaci rizik.

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby v každém členském státě, kde je Farydak uváděn na trh, měl každý pacient/ošetřovatel, který bude ve styku s přípravkem Farydak, přístup k/byl mu poskytnut následující vzdělávací balíček:

- Informační balíček pro pacienta

Informační balíček pro pacienta by měl obsahovat:

- Příbalovou informaci pro pacienta
- Kartu pacienta

- **Karta pacienta** musí obsahovat instrukce týkající se následujících klíčových informací:
 - Seznámení se s kartou pacienta: tato část obsahuje obecné informace o kartě pacienta a o jejím účelu.
 - Jak používat kartu pacienta: tato část poskytuje celkový přehled o tom, jak používat kartu pacienta.
 - Jak užívat léky dle předpisu: tato část poskytuje návod, jak správně vyplnit kartu pacienta.
 - Doporučení nosit kartu pacienta neustále u sebe: tato část upozorňuje pacienta na nutnost nosit a předkládat kartu při jakékoli návštěvě lékaře či terapeutické nebo diagnostické proceduře.
 - Tabulka popisující léčebný režim pro každý den cyklu s prostorem, kde si pacient může poznamenat, které léky užil.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Farydak 10 mg tvrdé tobolky
panobinostatium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje panobinostati lactas odpovídající panobinostatium 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

6 tobolek
12 tobolek
24 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický: potřeba opatrné manipulace.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1023/001	6 tobolek
EU/1/15/1023/002	12 tobolek
EU/1/15/1023/003	24 tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Farydak 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Farydak 10 mg tobolky
panobinostatium

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Týden 1
Týden 2
Týden 3
Den 1
Den 2
Den 3
Den 4
Den 5
Den 6
Den 7
Den 8
Den 9
Den 10
Den 11
Den 12
Den 13
Den 14
Den 15
Den 16
Den 17
Den 18
Den 19
Den 20
Den 21

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Farydak 15 mg tvrdé tobolky
panobinostatium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje panobinostati lactas odpovídající panobinostatium 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

6 tobolek
12 tobolek
24 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický: potřeba opatrné manipulace.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1023/004	6 tobolek
EU/1/15/1023/005	12 tobolek
EU/1/15/1023/006	24 tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Farydak 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Farydak 15 mg tobolky
panobinostatium

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Týden 1
Týden 2
Týden 3
Den 1
Den 2
Den 3
Den 4
Den 5
Den 6
Den 7
Den 8
Den 9
Den 10
Den 11
Den 12
Den 13
Den 14
Den 15
Den 16
Den 17
Den 18
Den 19
Den 20
Den 21

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Farydak 20 mg tvrdé tobolky
panobinostatium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje panobinostati lactas odpovídající panobinostatium 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

6 tobolek
12 tobolek
24 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický: potřeba opatrné manipulace.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1023/007	6 tobolek
EU/1/15/1023/008	12 tobolek
EU/1/15/1023/009	24 tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Farydak 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Farydak 20 mg tobolky
panobinostatium

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Týden 1
Týden 2
Týden 3
Den 1
Den 2
Den 3
Den 4
Den 5
Den 6
Den 7
Den 8
Den 9
Den 10
Den 11
Den 12
Den 13
Den 14
Den 15
Den 16
Den 17
Den 18
Den 19
Den 20
Den 21

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Farydak 10 mg tvrdé tobolky
Farydak 15 mg tvrdé tobolky
Farydak 20 mg tvrdé tobolky
panobinostatium

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Farydak a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Farydak užívat
3. Jak se přípravek Farydak užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Farydak uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Farydak a k čemu se používá

Co je přípravek Farydak

Přípravek Farydak je protinádorový lék, který obsahuje léčivou látku panobinostat, která patří do skupiny léčiv nazývaných inhibitory pan-deacetylázy.

K čemu se přípravek Farydak používá

Přípravek Farydak se používá k léčbě dospělých pacientů se vzácným typem rakoviny krve, který se nazývá mnohočetný myelom. Mnohočetný myelom je poškození plazmatických buněk (typ krvinek), které nekontrolovaně rostou v kostní dřeni.

Přípravek Farydak blokuje růst rakovinných plazmatických buněk a snižuje počet rakovinných buněk.

Přípravek Farydak se užívá vždy spolu se dvěma dalšími přípravky: bortezomibem a dexamethazonem.

Jestliže máte jakékoli dotazy týkající se působení přípravku Farydak nebo důvodu, proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Farydak užívat

Neužívejte přípravek Farydak:

- jestliže jste alergický(á) na panobinostat nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže kojíte

Upozornění a opatření

Řiďte se pečlivě radami svého lékaře.

Před užitím přípravku Farydak se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- pokud máte, nebo jste měl(a) jaterní potíže.
- pokud máte srdeční potíže nebo potíže se srdečním tepem, jako je nepravidelný srdeční tep nebo stav nazývaný syndrom dlouhého QT intervalu.
- pokud máte bakteriální, virovou nebo plísňovou infekci.
- pokud máte gastrointestinální potíže, jako je průjem, pocit na zvracení nebo zvracení.
- pokud máte problémy se srážlivostí krve (poruchu koagulace).

Během léčby přípravkem Farydak okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- pokud zaznamenáte jakékoli příznaky gastrointestinálních potíží.
- pokud zaznamenáte jakékoli příznaky jaterních potíží.
- pokud zaznamenáte jakékoli příznaky infekce.
- pokud zaznamenáte jakékoli příznaky srdečních potíží.

Seznam souvisejících příznaků je uveden v bodě 4, Možné nežádoucí účinky.

Váš lékař může upravit, dočasně zastavit nebo zcela ukončit léčbu přípravkem Farydak, pokud se u Vás objeví nežádoucí účinky.

Sledování během Vaší léčby přípravkem Farydak

Během léčby přípravkem Farydak byste se měl(a) podrobit pravidelným testům krve. Jde o tyto testy:

- kontrola správné funkce jater (měřením krevních hladin bilirubinu a transamináz, které jsou látkami tvořenými játry).
- kontrola množství určitého typu buněk v krvi (bílé krvinky, červené krvinky, krevní destičky).
- kontrola množství elektrolytů (jako je draslík, hořčík, fosfát) v těle.
- kontrola funkce štítné žlázy a hypofýzy (vyhodnocením hladiny hormonů štítné žlázy v krvi).

Srdeční tep bude také kontrolován pomocí přístroje, který měří elektrickou aktivitu srdce (nazývá se EKG).

Děti a dospívající

Přípravek Farydak nemá být podáván dětem a dospívajícím do 18 let věku.

Další léčivé přípravky a přípravek Farydak

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to včetně léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, jako jsou vitaminové nebo rostlinné doplňky, protože se mohou vzájemně ovlivňovat s přípravkem Farydak.

Především informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léků:

- léky užívané k léčbě infekcí, včetně plísňových infekcí (jako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol nebo posakonazol) a některých bakteriálních infekcí (antibiotika jako klarithromycin nebo telithromycin). Léky užívané k léčbě tuberkulózy, jako je rifabutin nebo rifampicin.
- léky užívané k zastavení záchvatů (antiepileptika jako je karbamazepin, ferfenazin, fenobarbital nebo fenytoin).
- léky užívané k léčbě HIV, jako je ritonavir nebo sachuinavir.
- léky užívané k léčbě deprese, jako je nefazodon.
- třezalku tečkovanou, rostlinný lék užívaný k léčbě deprese.
- léky užívané k prevenci tvorby krevních sraženin nazývané antikoagulantia, jako je warfarin nebo heparin.
- léky užívané k léčbě kašle, jako je dextromethorfan.
- léky užívané k léčbě nepravidelného srdečního tepu, jako je amiodaron, disopyramid, prokainamid, chinidin, propafenon nebo sotalol.
- léky, které mohou mít nechtěné účinky na srdce (nazývané dlouhý QT interval), jako je chlorochin, halofantrin, metadon, moxifloxacin, bepridil nebo pimozid.
- léky užívané k léčbě hypertenze, jako je metoprolol nebo nebivolol.

- léky užívané k léčbě závažných duševních potíží, jako je risperidon.
- léky užívané k léčbě rakoviny prsu, jako je tamoxifen.
- léky užívané k léčbě pocitu na zvracení a zvracení jako je dolasetron, granisetron, ondansetron nebo tropisetron; tyto léky mohou mít také nežádoucí vliv na srdce (prodloužení QT intervalu).
- atomoxetin, lék užívaný k léčbě poruch pozornosti.

Tyto léky mají být užívány s opatrností nebo mají být během léčby přípravkem Farydak vysazeny. Pokud užíváte jakýkoliv z nich, může Vám lékař během léčby přípravkem Farydak takový lék zaměnit za jiný lék.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud si nejste jistý(á), zda je některý z léků, které užíváte, uveden v seznamu výše.

Během léčby přípravkem Farydak byste také měl(a) informovat svého lékaře nebo lékárníka, pokud Vám byl předepsán další lék, který jste dříve neužíval(a).

Přípravek Farydak s jídlem a pitím

Během Vaší léčby přípravkem Farydak **byste neměl(a) jíst karambolu, granátové jablko nebo grapefruit nebo pít šťávu z granátového jablka nebo grapefruitu**, protože mohou zvýšit množství léku, které se dostane do krve.

Těhotenství a kojení

Z důvodu potenciálního rizika úmrtí nebo malformace plodu by neměl být přípravek Farydak užíván během:

- Těhotenství

Přípravek Farydak nemá být užíván během těhotenství, pokud možný prospěch pro matku nepřeváží možné riziko pro dítě. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem. Váš lékař s Vámi prodiskutuje možná rizika užívání přípravku Farydak během těhotenství.

- Kojení

Přípravek Farydak se nesmí užívat během kojení.

Antikoncepce pro ženy a muže

Z důvodu potenciálního rizika úmrtí nebo malformace plodu byste měl(a) při užívání přípravku Farydak využít následující metody antikoncepce:

- Pro ženy užívající přípravek Farydak

Pokud jste sexuálně aktivní žena, měl by Vám být před zahájením léčby proveden těhotenský test a během léčby přípravkem Farydak musíte používat vysoce účinný způsob antikoncepce. Tuto antikoncepci musíte používat ještě po dobu tří měsíců po ukončení léčby přípravkem Farydak. Váš lékař s Vámi prodiskutuje nejlepší metodu. Pokud užíváte hormonální antikoncepci, musíte také jako její doplněk používat bariérovou metodu antikoncepce (jako je kondom nebo diafragma).

- Pro muže užívající přípravek Farydak

Pokud jste sexuálně aktivní muž, měl byste během léčby přípravkem Farydak používat kondomy. Kondomy byste měl používat ještě po dobu šesti měsíců po ukončení léčby přípravkem Farydak. Pokud je Vaše partnerka schopna otěhotnět, měla by během Vaší léčby a šest měsíců po jejím ukončení používat vysoce účinný způsob antikoncepce. Pokud Vaše partnerka otěhotní, zatímco užíváte přípravek Farydak nebo během šesti měsíců po ukončení léčby přípravkem Farydak, okamžitě informujte svého lékaře.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Farydak může mít malý vliv na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Pokud máte závratě v průběhu užívání tohoto léku, nesmíte řídit dopravní prostředky ani obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Farydak užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku užívat

- Přípravek Farydak se užívá 21 dní (2 týdny se užívá a 1 týden se vysadí) – toto období se nazývá léčebný cyklus.
 - Neužívejte lék každý den.
 - Na základě doporučení Vašeho lékaře má být dávka přípravku Farydak 20 mg, 15 mg nebo 10 mg užívaná jednou denně ve dnech 1, 3, 5, 8, 10 a 12 21denního cyklu.
 - Neužívejte přípravek Farydak v týdnu 3.
 - Po Týdnu 3 zahajte nový cyklus znovu podle tabulky 1 a 2 níže.
- Věnujte prosím pozornost tabulce 1 pro cykly 1 až 8 a tabulce 2 pro cykly 9-16.

Tabulka 1 Doporučený rozvrh pro užívání přípravku Farydak v kombinaci s bortezomibem a dexamethazonem (cykly 1-8)

Cykly 1-8 (3týdenní cykly)	Týden 1 Dny						Týden 2 Dny						Týden 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Přestávka
Bortezomib	1			4			8			11			Přestávka
Dexamethazon	1	2		4	5		8	9		11	12		Přestávka

Tabulka 2 Doporučený rozvrh pro užívání přípravku Farydak v kombinaci s bortezomibem a dexamethazonem (cykly 9-16).

Cykly 9-16 (3týdenní cykly)	Týden 1 Dny						Týden 2 Dny						Týden 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Přestávka
Bortezomib	1						8						Přestávka
Dexamethazon	1	2					8	9					Přestávka

Váš lékař Vám sdělí přesný počet tobolek přípravku Farydak, který máte užívat. Neměňte dávku bez konzultace s Vaším lékařem.

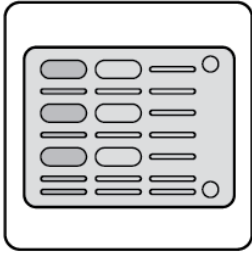
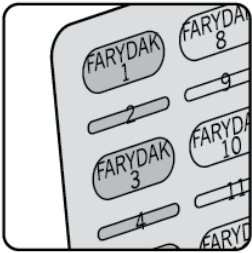
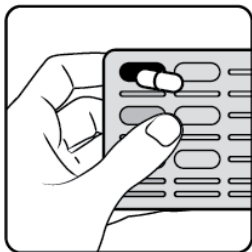
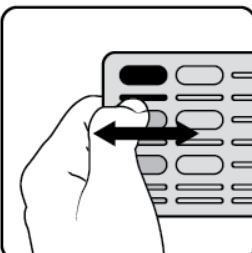
Užívejte přípravek Farydak jednou denně pouze ve stanovených dnech ve stejnou dobu.

Užívání tohoto léku

- Polykejte tobolky celé, zapijte je sklenicí vody.
- Tento lék může být užíván s jídlem nebo nalačno.
- Nežvýkejte ani nedrťte tobolky.

Pokud jste po spolknutí tobolek přípravku Farydak zvracel(a), neužívejte žádné další tobolky až do další naplánované dávky.

Jak používat blistr přípravku Farydak

	Jeden blistr přípravku Farydak = 3 týdny = 1 cyklus
	Příslušné dny cyklu jsou na blistru vyznačeny. Užívejte Farydak ve dnech 1, 3 a 5 a dále 8, 10 a 12.
	Vezměte tabletu přípravku Farydak vymáčknutím z blistru ve dnech 1, 3 a 5 v 1. týdnu a dále ve dnech 8, 10 a 12 v období 2. týdne.
	Pro lepší sledování Vašeho léčebného plánu si ve dnech kdy Farydak neužíváte, včetně období přestávky ve 3. týdnu, vyznačte příslušné prázdné dutinky na blistru.

Jak dlouho užívat přípravek Farydak

Pokračujte v užívání přípravku Farydak tak dlouho, jak Vám doporučí Váš lékař. Jde o dlouhodobou léčbu s 16 cykly (48 týdnů). Váš lékař bude sledovat Váš zdravotní stav, aby zjistil, zda má léčba požadovaný účinek. Pokud máte otázky jak dlouho užívat přípravek Farydak, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Farydak, než jste měl(a)

Jestliže nedopatřením užijete více tobolek, než máte předepsáno nebo pokud někdo nedopatřením užije Váš lék, okamžitě požádejte o radu svého lékaře nebo vyhledejte zdravotnické zařízení. Přineste sebou balení a tuto příbalovou informaci. Může být nutná lékařská péče.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Farydak

- Pokud uplynulo méně než 12 hodin od chvíle, kdy jste měl(a) lék užít, užijte zmeškanou dávku, jakmile si na to vzpomenete. Poté pokračujte v užívání obvyklým způsobem.
- Pokud uplynulo více než 12 hodin od chvíle, kdy jste měl(a) lék užít, vynechejte zmeškanou dávku. Poté pokračujte v užívání obvyklým způsobem.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Nikdy neužívejte zmeškanou dávku přípravku Farydak v jednom z “volných” dní, kdy není podání přípravku Farydak plánováno.

Informujte svého lékaře o všech dávkách, které jste zapomněl(a) užít během kteréhokoli 21denního

cyklu léčby.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

ZASTAVTE užívání přípravku Farydak a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás projeví následující:

- potíže s dýcháním nebo polykáním, otoky obličeje, rtů, jazyka nebo krku, silné svědění kůže s červenou vyrážkou nebo vystouplými pupeny (možné příznaky alergické reakce)
- silné bolesti hlavy, pocit slabosti nebo ochrnutí končetin nebo obličeje, potíže s řečí, náhlá ztráta vědomí (možné příznaky potíží nervového systému, jako je nitrolební nebo mozkové krvácení nebo otok)
- zrychlené dýchání, pocit závratě
- náhlá a zdrcující bolest na hrudi, pocit únavy, nepravidelný srdeční tep (možné příznaky srdeční příhody)
- vykašlávání krve, výtok krvavé tekutiny z nosu (příznaky krvácení v plicích)
- zvracení krve, černá nebo krvavá stolice, průchod čerstvé krve konečníkem, obvykle ve stolici nebo se stolicí (příznaky gastrointestinálního krvácení)
- potíže s dýcháním spolu se zmodráním okolí úst, které mohou vést ke ztrátě vědomí (příznaky závažných plicních potíží)
- horečka, bolest na hrudi, zvýšená tepová frekvence, snížený krevní tlak, dušnost nebo zrychlené dýchání (příznaky otravy krve, která se označuje také jako sepse)
- bolest na hrudi nebo nepříjemný pocit na hrudi, změny srdečního tepu (rychlejší nebo pomalejší), pocit bušení srdce, točení hlavy, pocit slabosti, závrať, zmodrání rtů, dušnost, otoky dolních končetin nebo kůže (příznaky srdečních potíží)

Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud si všimnete některého z těchto nežádoucích účinků:

- bolest břicha nebo žaludku, pocit na zvracení, průjem, zvracení, černá nebo krvavá stolice, zácpa, pálení žáhy, otok nebo nadmutí břicha (příznaky potíží v trávicím traktu)
- nový výskyt nebo zhoršení příznaků, jako je kašel s hlenem nebo bez hlenu, horečka, obtížné nebo bolestivé dýchání, sípání, bolest na hrudi při dýchání, dušnost nebo potíže s dýcháním, bolest nebo pocit pálení při močení, přehnaný pocit nucení na močení, krev v moči (příznaky infekcí plic nebo močových cest)
- horečka, bolest v krku nebo vřídky v ústech způsobené infekcí (příznaky nízkého počtu bílých krvinek)
- náhlé krvácení nebo podlitiny na kůži (příznaky nízkého počtu krevních destiček)
- průjem, bolest břicha, horečka (příznaky zánětu tlustého střeva)
- pocit točení hlavy, především ve stoje (příznaky nízkého krevního tlaku)
- pocit žízně, malé množství moči, ztráta tělesné hmotnosti, suchá zarudlá kůže, podrážděnost (příznaky dehydratace (nedostatku tekutin v těle))
- otoky kloubů (příznak nízké hladiny albuminu v krvi, označovaná jako hypoalbuminémie)
- pocit únavy, svědění, zežloutnutí kůže a očního bělma, pocit na zvracení nebo zvracení, ztráta chuti k jídlu, bolest na pravé straně břicha, tmavá nebo hnědá moč, krvácení nebo snadnější tvorba podlitin než je obvyklé (příznaky jaterních potíží)
- výrazně snížené množství moči, otok dolních končetin (příznaky ledvinných potíží)
- svalová slabost, svalové křeče, neobvyklý srdeční tep (příznaky změn hladiny draslíku v krvi)

Další možné nežádoucí účinky

Pokud se některý z níže uvedených nežádoucích účinků projeví v závažné míře, informujte svého

lékaře nebo lékárníka.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- pocit únavy (únava), bledá pokožka. Může jít o příznaky nízkého počtu červených krvinek.
- snížená chuť k jídlu nebo ztráta tělesné hmotnosti
- potíže s usínáním nebo udržením spánku (nespavost)
- bolest hlavy
- pocit závratí, únavy nebo slabosti
- zvracení, pocit na zvracení, žaludeční nevolnost, trávicí potíže
- otoky dolních nebo horních končetin
- snížená hladina fosfátu nebo sodíku v krvi

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- vyrážka malých tekutinou naplněných puchýřků, které se vyskytují na zarudlé kůži, v ústech nebo dásních (příznaky možné závažné virové infekce)
- zánět uší, krvácení z nosu nebo krvácení do bělma očí, podlitiny, kožní zánět způsobený infekcí (vyrážka, zarudnutí kůže, označované jako erytém)
- bolest břicha, průjem, otok nebo nadmutí břicha (příznaky zánětu žaludeční sliznice)
- moučnivka v ústech (kvasinková infekce v ústech)
- pocit žízně, vysoké množství moči, zvýšená chuť k jídlu se ztrátou tělesné hmotnosti (příznaky vysoké hladiny cukru v krvi)
- rychlý přírůstek tělesné hmotnosti, otoky rukou, kotníků, chodidel nebo obličeje (příznaky zadržování tekutin)
- snížená hladina vápníku v krvi, která někdy vede ke křečím
- nekontrolovatelný třes těla
- bušení srdce
- šustivý, chrastivý nebo praskavý zvuk vycházející z plic při dýchání
- popraskané rty
- sucho v ústech nebo změna vnímání chuti
- plynatost
- bolest nebo zánět kloubů
- krev v moči (příznak potíží s ledvinami)
- ztráta schopnosti kontrolovat močení z důvodu ztráty kontroly nebo slabé kontroly nad močovým měchýřem
- třesavka
- nárůst tělesné hmotnosti, pocit únavy, padání vlasů, svalová slabost, pocit chladu (příznaky nedostatečné činnosti štítné žlázy, která je známá jako hypothyroidismus)
- celkový pocit slabosti a únavy
- zvýšená hladina kyseliny močové v krvi
- snížená hladina hořčíku v krvi
- zvýšená hladina odpadní látky kreatininu
- zvýšené krevní hladiny jaterních enzymů alaninaminotransferázy (ALT), aspartataminotransferázy (AST) nebo alkalické fosfatázy (ALP).

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- červené nebo fialové ploché skvrny velikosti špendlíkové hlavičky pod kůží

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Farydak uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a folii blistru.
- Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Neužívejte tento lék, pokud si všimnete jakéhokoli poškození obalu nebo známek manipulace s ním.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Farydak obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Farydak je panobinostatium.
- Jedna tvrdá tobolka Farydak 10 mg obsahuje panobinostati lactas, což odpovídá panobinostatium 10 mg. Dalšími složkami jsou: magnesium-stearát, mannitol, mikrokrytalická celulóza, předbobtnalý kukuřičný škrob, želatina, oxid titaničitý (E 171), brilantní modř FCF (E 133), žlutý oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520), šelak.
- Jedna tvrdá tobolka Farydak 15 mg obsahuje panobinostati lactas, což odpovídá panobinostatium 15 mg. Dalšími složkami jsou: magnesium-stearát, mannitol, mikrokrytalická celulóza, předbobtnalý kukuřičný škrob, želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520), šelak.
- Jedna tvrdá tobolka Farydak 20 mg obsahuje panobinostati lactas, co odpovídá panobinostatium 20 mg. Dalšími složkami jsou: magnesium-stearát, mannitol, mikrokrytalická celulóza, předbobtnalý škrob, želatina, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520), šelak.

Jak přípravek Farydak vypadá a co obsahuje toto balení

Farydak 10 mg tvrdé tobolky jsou světle zelené neprůhledné tobolky (15,6–16,2 mm) obsahující bílý až téměř bílý prášek, s příčným označením “LBH 10 mg” černým inkoustem na víčku a dvěma příčnými pruhy značenými černým inkoustem na těle tobolky dodávané v blistrech.

Farydak 15 mg tvrdé tobolky jsou oranžové neprůhledné tobolky (19,1–19,7 mm) obsahující bílý až téměř bílý prášek s příčným označením “LBH 15 mg” černým inkoustem na víčku a dvěma příčnými pruhy značenými černým inkoustem na těle tobolky, dodávané v blistrech.

Farydak 20 mg tvrdé tobolky jsou červené neprůhledné tobolky (19,1–19,7 mm) obsahující bílý až téměř bílý prášek s příčným označením “LBH 20 mg” černým inkoustem na víčku a dvěma příčnými pruhy značenými černým inkoustem na těle tobolky, dodávané v blistrech.

Dostupné jsou následující velikosti balení: balení s blistry obsahující 6, 12 nebo 24 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

Výrobce

Siegfried Barbera, S.L.
1 Ronda de Santa Maria, 158
08210 Barberà del Vallès
Barcelona, Španělsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.